

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-243015

⑬ Int. Cl.

A 61 K 9/00  
49/04

識別記号

庁内整理番号

6742-4C  
6742-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)10月29日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全6頁)

⑮ 発明の名称 細胞増殖抑制剤を含有するデポ医薬

⑯ 特 願 昭61-87256

⑰ 出 願 昭61(1986)4月17日

優先権主張 ⑱ 1985年4月18日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3513938.2

⑳ 発 明 者	ヘルムート・ヴァーリ ツク	ドイツ連邦共和国 D-6100 グフルテル、シュトラッセ 250
㉑ 発 明 者	エルフィラ・デインゲ ルダイン	ドイツ連邦共和国 D-6100 グフルテル、シュトラッセ 250
㉒ 出 願 人	メルク・パテント・ゲ ゼルシャフト・ミッ ト・ベシユレンクテ ル・ハフツング	ドイツ連邦共和国 D-6100 グフルテル、シュトラッセ 250
㉓ 代 理 人	弁理士 南 孝 夫	

明 細 書

1. 発明の名称

細胞増殖抑制剤を含有するデポ医薬

2. 特許請求の範囲

- (1) 細胞増殖抑制剤を制御された様相で遅延放出するための、体内に埋めこみできるデポ医薬であつて、ポリアクリレートおよび(または)ポリメタアクリレートを基材とする合成材料が細胞増殖抑制剤および少なくとも一種のアミノ酸を含有することを特徴とする前記デポ医薬。
- (2) 前記の細胞増殖抑制剤が0.1～4重量%の量で存在する特許請求の範囲第1項記載のデポ医薬。
- (3) 前記のアミノ酸が1～15重量%の量で存在する特許請求の範囲第1項または第2項記載のデポ医薬。
- (4) 前記のアミノ酸が実質的に125 μmより小さい粒子サイズで存在する特許請求の範囲第1～第3各項に記載のデポ医薬。

(5) 存在する細胞増殖抑制剤がメトトレキサートである特許請求の範囲第1～第4各項に記載のデポ医薬。

(6) 細胞増殖抑制剤に加えて抗生物質および(または)防腐剤が存在している特許請求の範囲第1～第5各項に記載のデポ医薬。

(7) 特許請求の範囲第1項に記載のデポ医薬製造用の先駆材料であつて、細かく粉砕されたアクリル酸エステルおよび(または)メタアクリル酸エステルの重合体(これらは、場合によりたとえばX線造影剤、顔料および触媒をさらに含有していてもよい)約50～75重量%を含有し、そして、アミノ酸1～15重量%および細胞増殖抑制剤1～4重量%およびアクリル酸エステルおよび(または)メタアクリル酸エステルモノマー(これらは場合により、たとえば安定化剤および重合促進剤のような添加剤をさらに含有していてもよい)20～45重量%を含有する前記先駆材料。

(8) 抗生物質および(または)防腐剤が付加的

に存在する特許請求の範囲第7項記載の先駆材料。

- (9) 特許請求の範囲第1項に記載のデポ医薬の製造方法であつて、細かく粉砕されたアクリル酸エステルおよび(または)メタアクリル酸エステルの重合体(これらは場合により、たとえばX線造影剤、顔料および触媒をさらに含有していてもよい)約50~75重量部とアミノ酸1~15重量部、細胞増殖抑制剤0.1~4重量部およびアクリル酸エステルおよび(または)メタアクリル酸エステルモノマー(これらは、場合により、たとえば安定化剤および重合促進剤のような添加剤をさらに含有していてもよい)20~45重量部を混合して半固体状ペーストを生成し、このペーストを所望の形に成形し、次いで重合反応および交叉結合反応により硬化させることを特徴とする前記デポ医薬の製造方法。

- (10) 前記のペーストに抗生物質および(または)防腐剤を付加的に配合することを特徴とする

の機能を有しない。しかしながら、多くの場合に、たとえば骨欠損の処置におけるような場合に、このような埋めこみ剤は、支持機能または荷重負担機能も果たさねばならない。すなわち、たとえば腫瘍性の病気を有する骨の一部を取り除くと、残りの骨の安定性がもはや保証されなくなり、あるいは欠損を補う場合に、人工器具を移植しなければならないことがあるが、これらの場合に、欠損部分に材料を最適に適合させることができることは付加的に必要なこととなる。

すなわち、予め形成した形状で、あるいは、外科医がその材料を特定部位の環境に最適に適合させ得る形状のいずれの状態でも供給し得る材料が要望されており、そして、それは支持機能および荷重負担機能を果たすことができ、さらにまた配合されている細胞増殖抑制剤を有効量で信頼できる再現性様相をもつて放出するというものである。

この目的は、本発明により達成される。すな

わち、特許請求の範囲第9項に記載の方法。

- (11) 腫瘍をコントロールするための特許請求の範囲第1項記載のデポ医薬。

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は体内に埋めこむことができ、細胞増殖抑制剤を制御された様相で遅延放出するデポ医薬に関する。

体内に埋めこむことができ、細胞増殖抑制剤を含有する多数の材料が知られている。あげられている基材には、たとえばポリグリコライド類、ポリラクチド類、シリコーンゴム、ポリカルボン酸類、コラーゲンまたはゼラチンのような有機ポリマー類および、たとえば焼結または圧縮したトリカルシウムフォスフェートのような無機材料の両方がある。

従来提案されている材料は、予め形成されている形状で提供することを意図したものか、または適当な部位に外科手術により埋めこむことを意図したものである。原則として、これらの材料は活性化化合物デポ剤としての作用目的以外

わち、本発明者らは、それ自体が骨セメント材として知られているポリアクリレートおよび(または)ポリメタアクリレートを基材とする合成材料が細胞増殖抑制剤を含有する活性化化合物デポ剤用の基材として適しており、さらにまた安定性および成形に係る全ての要件を満たし、しかもこの基材にアミノ酸を配合する場合、特にアミノ酸を特定の粒子サイズで使用すると、細胞増殖抑制剤を有効量で放出し得ることを見出した。

従つて、本発明は体内に埋めこむことができ、細胞増殖抑制剤を制御された様相で遅延放出するデポ医薬に関するものであり、本発明によるデポ医薬はポリアクリレートおよび(または)ポリメタアクリレートを基材とする合成材料が細胞増殖抑制剤および少なくとも一種のアミノ酸を含有することを特徴とするものである。

本発明はまたこの種のデポ医薬製造用の先駆材料に関し、このものは細かく粉砕されたアクリル酸エステルおよび(または)メタアクリル

酸エステル重合体(これは場合により、たとえばX線造影剤、顔料および触媒をさらに含有していてもよい)約50~75重量部を含有し、そして、アミノ酸1~15重量部、細胞増殖抑制剤0.1~4重量部およびアクリル酸エステルおよび(または)メタアクリル酸エステルの単量体(このものは場合により、たとえば安定化剤および重合促進剤のような添加剤をさらに含有していてもよい)20~45重量部を含有する。

本発明はさらにまた、この種のデポ医薬の製造方法に関する。この方法は細かく粉砕されたアクリル酸エステルおよび(または)メタアクリル酸エステルの重合体(このものは、場合により、たとえばX線造影剤、顔料および触媒をさらに含有していてもよい)約50~75重量部およびアクリル酸エステルおよび(または)メタアクリル酸エステルの単量体(このものは場合により、たとえば安定化剤および重合促進剤のような添加剤をさらに含有していてもよい)20~45重量部、アミノ酸1~15重量部および細胞

増殖抑制剤0.1~4重量部を混合して、半固体状ペーストを生成し、この生成物を所望の形状に変え、重合および交叉結合により硬化させることを特徴とするものである。

さらにまた、本発明はこの種のデポ医薬を腫瘍の処置に使用することに関する。

本発明によるデポ医薬の製造に原料物質として使用されるポリアクリレートおよび(または)ポリメタアクリレートを基材とする合成材料はそれら自体既知である。非常に有用な一例としては、骨セメント材があげられるが、このものは約40%の粉末をそれぞれ含有する標準包装2袋と液体20%をそれぞれ含有する2本のアンプルとを有するものである。この粉末はアクリル酸メチルエステルと共重合用のメタアクリル酸メチルエステルとよりなる細かいビーズ状の重合体である。

この粉末に触媒として、ジベンゾイルクロリド約0.5%を加える。製造工程中に、痕跡量のクロロフィルをその中に重合させて材料を同定

する。この粉末はまた、場合により、たとえばX線造影剤として二酸化ジルコンを含有できる。対応する液体成分はメタアクリル酸メチルエステル単量体よりなり、これには重合促進剤としてジメチル-p-tert-ブチルイジン約0.7%および安定化剤として痕跡量のハイドロキノンが添加されている。この液体はまた、原則として確認のために痕跡量のクロロフィルにより着色されている。ポリエチレン製袋に詰められている粉末は酸化エチレンにより殺菌する。この液体は、滅菌により殺菌し、ガラス製アンプルに分配する。

粉末2重量部を液体1重量部と混合すると、ジベンゾイルパーオキシドが液体中のジメチル-p-tert-ブチルイジンと反応し、これによりラジカル重合が開始される。この混合物は僅か1分後にパン生地状ペーストとして使用できるような状態となる。このペーストは数分間、こねることができる状態にあり、次いで熱の発生を伴なつて硬化が開始する。重合反応は約5~10分後

に実質的に完了する。この重合期間中、ペーストがまだ成形できる状態にある場合には、いづれか所望の形状に変換できる。すなわち、たとえば骨空洞を満たすために、あるいは人工器具中に埋め込むために身体内に直接に導入でき、あるいは身体外部で硬化させ、次いで身体内のいづれか所望の部位に挿入できる成型物品の製造に使用できる。

本発明に従い、この基材に細胞増殖抑制剤を加える。この細胞増殖抑制剤は細かく粉砕された粉末としてその他の成分、すなわちプレポリマーおよび単量体と混合でき、かくして、生成する重合体に均一に分散させることができる。しかしながら、プレポリマーの製造中に、それに配合することもできる。

多数の細胞増殖抑制剤が知られており、原則的に、デポ医薬の他の成分と両立できそして材料の重合中に生じる熱により分解されないかぎり、いづれの細胞増殖抑制剤も本発明による目的に使用できる。しかしながら、アドリアマイ

シン、5-フルオールウラシルおよびメトトレキセートを使用することは好ましく、特にメトトレキセートにより非常に良好な結果が得られる。

細胞増殖抑制剤は有効量で使用し、この有効量は使用する活性化化合物により変えることができる。一般には、この配合量はデポ医案中に生じる濃度が約0.1～4重量%であるような量である。特にメトトレキセートを用いる場合には、好適濃度は0.2～2重量%、特に0.4～1重量%である。

活性化化合物の信頼できる放出にとつて、アミノ酸を付加的に均一に配合することは必須であり、約1～15重量%の比較的多量のアミノ酸が活性化化合物の望ましい放出の促進に必要である。好ましくは、約2～10重量%を使用し、特に約3～8重量%を使用する。原則的に、当該基材と両立でき、生理学的に耐容性である全ての天然アミノ酸が適当であり、特に約75～200の分子量を有する一塩基性アミノ酸、たとえばグリシン、アラニン、ヒスチジン、ロイシン、スレ

オニンおよびアルギニンが適している。

アルギニンが特に好適に用いられる。

アミノ酸はその量ばかりでなく、その粒子サイズが細胞増殖抑制剤の放出に対する作用を示すことは特に驚くべきことである。すなわち、特に<125  $\mu\text{m}$ の粒子サイズが有利な均一で再現性のある放出をもたらすことが見いだされた。この目的には125  $\mu\text{m}$ 以上の粒径を有する粒子が除去されている市販の材料を使用できる。

この点について一般には粒子サイズまたは粒径による粒子の特性表示は、等長粒子、すなわち三次元方向のすべてが同一寸法を有する（理想的な場合は球形）粒子によつてのみ可能であることに留意されるべきである。たとえばメルク社からカタログ番号1542として入手できるアルギニンのような市販品の場合がこれである。しかしながら、アミノ酸粒子の形状を変えることによつて、この種の物質により達成される良好な結果をさらに改善できることが驚くべきことに見いだされた。すなわち、粒子を微細化す

ることによつて放出に関してさらに格別の改良効果が達成できる。この微細化により得られる物質は棒状形であつて、エアージェットスクリーニングによる粒子分析によれば、少なくとも95重量%の粒子が<50  $\mu\text{m}$ のものである。

活性化化合物の放出はアミノ酸を凍結乾燥させることによりさらに格別の程度に改善される。アルギニンの場合に、最少寸法対最大寸法の比率が約1対2～1対20である針状形の粒子においてこの効果が得られる。これらの粒子の長さは、100  $\mu\text{m}$ の倍数であることができ、しかし厚さは一般に50  $\mu\text{m}$ より著しく小さい。

活性化化合物の放出における追加の改善がアミノ酸粒子の寸法の減少によりそして（または）実質的に球形とは異なる形状に変えることにより達成できることは実施例から明白である。この種の粒子、たとえば針状または棒状の形態における「粒径」の用語は同一容積の球形粒子のものであると理解されるべきである。従つて、この定義の意味の範囲内で、約500  $\mu\text{m}$ の長さ

約50  $\mu\text{m}$ の厚さを有する棒状形の粒子は約125  $\mu\text{m}$ の粒径を有するものと同様である。特に好適な粒子は50  $\mu\text{m}$ 以下の「粒径」を有する棒状または針状形の粒子である。

基材中へのアミノ酸の混和は細胞増殖抑制剤の場合と同様に行なり。場合によつては、アミノ酸と細胞増殖抑制剤とを予め混合することができ、あるいはアミノ酸をプレポリマーに混入しておくこともできる。

本発明によるデポ医薬は主として、腫瘍の処置に使用されるが、このデポ医薬に別様に作用する別の追加の活性化化合物、特に移植部位における感染を制御または防止するために抗生物質および（または）防腐剤を包含させると有利である場合もある。できれば、抗生物質はグラム陽性およびグラム陰性病原体の両方に対して活性であるべきであり、そして病原体に遅延耐性を生じさせないかまたは生じさせても僅かであるべきである。適当なものとして列挙できる例にはアミカシン、ブチロシン、ジデオキシカナ

マイシンB(DKF)、ホルチマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、リピドマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、リボスタマイシン、サガマイシン類、セルドマイシン類およびそれらのエピマー、シソマイシン、ソルピスチン、トブラマイシン、ストレプトマイシン類、クリンダマイシンのようなリンコマイシン類、リンコマイシンおよびリフアンピシンおよびリフアマイシンのようなリフアマイシン類のようなアミノグリコシド抗生物質がある。適当な防腐剤の例には、プロムクロロフエン、ヘキセチジン、ブクロサミド、サリチル酸、硝酸セリウム、クロルヘキシジン、5-クロル-8-ヒドロキシキノリン、8-ヒドロキシキノリン酸銅塩、アクリジンオレンジ、ウンデセン酸、ウンデコイルウムクロリド、銀サルファジアジンのような銀塩、マフエニド、ニトロフラゾール、クロフルカルベン、トリプロムサラン、タウロリンおよびノキシテオリンがある。これらの追加の活性化合物はその所望の追加の作用に対応

た、人工器具移植用の慣用の骨セメント材と同様に使用することもできる。

この目的には、諸成分を前記した既知の骨セメント材の場合と同様に、組合せ包装品中に存在する固体の量および液体(単量体液体)の量が相互に程良くなっているような機相で、すぐに使用できるように組合せ包装される。この先駆材料からのデポ医薬の製造は諸成分を混合することにより簡単な方法で行なうことができ、この際、単量体の重合が固体成分に配合されている触媒により始まり、そして、硬化された最終生成物は数分の反応時間の後に得られる。先駆材料は可塑的に変形できる期間である中間段階で、身体内に装入でき、同時的に成形することができる。

#### 例 1

アクリル酸メチルエステルとメタアクリル酸メチルエステルとの共重合体よりなる殺菌した細かいビーズ状重合体 39.2g およびそこに含有されている 0.5% ジベンゾイルペーオキシドお

した性質および量で、その他の材料にそれ自体慣用の方法で、好ましくは細かく粉碎された粉末形で混合でき、場合により、これらはその他の各成分と予め混合することも、またはプレポリマーに配合することもできる。

前記したように、本発明によるデポ医薬は完全に重合されており、従つて予め定められた形状で利用できるようにすることができる。この場合には軟組織に使用された場合に活性化合物の局所的供給源として機能する。この目的には、デポ医薬は、たとえば顆粒として、キューブとして球形または楕円体形として、あるいは、フィルム、シート、ピン、チューブまたはその他の特定の用途に適する種々の形のようないずれか所望の形状に製造できる。

しかしながら、一般に、外科医は本発明による材料を先駆材料として使用することができ、この場合には移植する前に成型は行なわれない。この場合には、デポ医薬は局所の状況に最適に適合させることができる。この先駆材料は、ま

よび痕跡量のクロロフィルをL-アルギニン(これは $<125\mu\text{m}$ の粒寸法を有する実質的に等長の粒子形である) 0.8g およびメトトレキセート 0.5g と混合し、次いで約 0.7% のジメチル- $\rho$ -トルイジンおよび約 0.006% ハイドロキノンが添加されているメタアクリル酸メチルエステル(モノマー液体) 20ml を含有するアンブルと一緒に無菌条件下に包装して、すぐに使用できる単位体を形成する。

次例では同様の方法を使用し、下記の量の原料物質を使用する：

#### 例 2

ビーズ状重合体 38.0g、L-アルギニン 2.0g、メトトレキセート 0.5g およびモノマー液体 20.0ml。

#### 例 3

ビーズ状重合体 37.0g、L-アルギニン 3.0g、メトトレキセート 0.5g およびモノマー液体 20.0ml。

#### 例 4

ビーズ状重合体 36.0 g、L-アルギニン 4.0 g、メトトレキサート 0.5 g およびモノマー液体 20.0 ml。

## 例 5

ビーズ状重合体 34.0 g、L-アルギニン 6.0 g、メトトレキサート 0.5 g およびモノマー液体 20.0 ml。

## 例 6

ビーズ状重合体 37.0 g、L-アルギニン 3.0 g、メトトレキサート 0.1 g およびモノマー液体 20.0 ml。

## 例 7

ビーズ状重合体 37.0 g、L-アルギニン 3.0 g、メトトレキサート 0.25 g およびモノマー液体 20.0 ml。

## 例 8 ~ 14

例 1 ~ 7 の方法と同様の方法を使用し、アルギニンは 50  $\mu$ m より小さい粒径を有する微細形で使用する。

## 例 15 ~ 21

身体内に挿入されているが、まだ硬化していないペースト中に人工器具、たとえば体内用人工器具を押し込むこともできる。このような人工器具は合成材料が硬化した後固定される。

## 例 58

0.5 g ジベンゾイルパーオキシドおよび痕跡量のクロロフィルをまた含有する細かく粉砕されたメチルアクリレートとメチルメタアクリレートとの共重合体 36 g および微細化されたL-アルギニン 4 g、メトトレキサート 0.5 g、ゲンタマイシン 0.5 g およびメチルメタアクリレート 20 ml を約 0.7 g ジメチル-p-tert-ブチルイジンおよび約 0.008 g ハイドロキノンとともに充分に混合する。生成するペーストを使用して、球形、ピン形および楕円体形並びに円柱形、管状、シート状、フィルム状およびその他のいづれか所望の形状および寸法の成形物のような大型インプラントに成形する。これらの成形物は数分後に硬化する。これらの成形物は無菌条件下に包装し、局外用活性化化合物デポ剤として使用で

例 1 ~ 7 の方法と同様の方法を使用し、アルギニンは 125  $\mu$ m より小さい粒径を有する凍結乾燥形（針状）で使用する。

## 例 22 ~ 42

例 1 ~ 7 の方法と同様の方法を使用し、アルギニンの代わりに、L-ヒスチジン、L-ロイシンまたはL-スレオニンをそれぞれ使用する。

## 例 43 ~ 49

例 1 ~ 7 の方法と同様の方法を使用し、固形材料にゲンタマイシン 0.5 g をさらに添加する。

## 例 50 ~ 56

例 1 ~ 7 の方法と同様の方法を使用し、固形材料にゲンタマイシン 0.25 g をさらに添加する。

## 例 57

例 4 に従い先駆物質から固形成分をモノマー液体と混合することによりペーストを生成し、手によりまたは注入銃を用いて、骨腔内に装入または注入し、そこで硬化させる。

残りの例 1 ~ 56 の諸先駆物質を同じ方法で使用できる。

きる。

例 1 ~ 56 による先駆物質は同様の方法で成形物に加工できる。

特許出願人 メルク・パテント・ゲゼルシャフト・  
ミット・ベシュレンクテル・ハフツング

代理人 弁理士 南 孝 夫

